

А.А. БЕЛИНИНА, С.Д. ЯВОРСКАЯ, О.А. БЕЛЬНИЦКАЯ

Алтайский государственный медицинский университет

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛЫХ ПРЕЭКЛАМПСИЙ ЗА СЧЕТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Цель. Оценить эффективность индивидуальной прегравидарной подготовки у пациенток с риском развития тяжелой преэклампсии.

Методы. Ретроспективное выявление факторов риска развития тяжелой преэклампсии у 118 пациенток (основная группа), не получавших прегравидарной подготовки и родоразрешенных до 33 недель включительно. Проспективная оценка эффективности индивидуальной прегравидарной подготовки в группе сравнения, сформированной путём случай-контроль из 90 пациенток, планирующих беременность.

Результаты. На первом этапе исследования при сравнительной оценке анамнестических и клинических характеристик 118 пациенток основной группы и 100 беременных группы контроля установлены факторы риска тяжелой преэклампсии: преэклампсия в анамнезе, хронический пиелонефрит, хроническая артериальная гипертензия, комбинация полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла; ожирение; наследственная отягощенность по гипертонической болезни; возраст более 31 года. Среднее количество факторов риска, приходящихся на одну пациентку в группах сравнения: $2,64 \pm 0,9$ и $2,78 \pm 0,3$. Течение беременности и её исходы у пациенток с индивидуальной прегравидарной подготовкой были значимо благоприятней, чем у пациенток без таковой: преэклампсия манифестировала только в 60% случаев и была умеренной; срок родоразрешения был более поздним ($31,2 \pm 1,7$ и $37,2 \pm 0,8$, $p < 0,001$), частота оперативных родоразрешений меньше (100% и 30%, $p < 0,001$), перинатальные потери (3,4%) и тяжелые поражения ЦНС у новорожденных (24,6%) имели место только в основной группе.

Вывод. Индивидуальная прегравидарная подготовка пациенток группы высокого риска развития тяжелой преэклампсии позволяет предупредить её развитие в 40% случаев, уменьшить тяжесть её проявления в 60% случаев, избежать перинатальные потери и тяжелые поражения ЦНС у новорожденных при снижении частоты оперативных родоразрешений в три раза.

Ключевые слова: *тяжелая преэклампсия, досрочное родоразрешение, факторы риска, индивидуальная прегравидарная подготовка*

Белинина Антонина Анатольевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО. E-mail: Antonina_belinina@mail.ru.

Яворская Светлана Дмитриевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО. E-mail: l2001@bk.ru

Бельницкая Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО.

A.A. BELININA, S.D. YAVORSKAYA, O.A. BELNITSKAYA

Altai State Medical University

THE ABILITY TO PREVENT SEVERE PRE-ECLAMPSIA DUE TO INDIVIDUAL PREGRAVID PREPARATION

Goal. The aim of the article is to assess the effectiveness of individual pregravid preparation with patients at risk of severe pre-eclampsia.

Methods. The authors used the method of retrospective identification of risk factors for severe pre-eclampsia in 118 patients (study group) who did not receive pregravid preparation and delivery of up to 33 weeks, inclusive. Prospective evaluation of the effectiveness of individual pregravid preparation in the comparison group, formed by accident - control of 90 patients planning pregnancy was used.

Results: In the first phase of the study comparative evaluation of medical histories and clinical characteristics of 118 patients in the main group and 100 pregnant women in the control group revealed the following risk factors of severe preeclampsia: pre-eclampsia in past medical history, chronic pyelonephritis, chronic hypertension, a combination of polymorphisms of hemostasis and folate cycle; obesity; essential hypertension in family history; age over 31 years. The average number of risk factors per one patient in the control group is $2,64 \pm 0,9$ and $2,78 \pm 0,3$. The course of pregnancy and its outcomes in patients with the individual pregravid preparation were significantly more favorable than in those without one: preeclampsia

manifested only in 60% of cases and was moderate; delivery date was delayed ($31,2 \pm 1,7$ and $37,2 \pm 0,8$, $p < 0.001$), the frequency of operative delivery was less (100% and 30%, $p < 0.001$), perinatal mortality (3.4%) and severe lesions of the CNS in neonates (24.6%) occurred only in the main group.

Conclusion: Individual pregravid preparation of high risk patients for severe pre-eclampsia can prevent its development in 40% of cases, reduce the severity of its symptoms in 60% of cases, prevent perinatal mortality and severe damage to the central nervous system of newborns with a decrease in frequency of operative deliveries in three times.

Keyword: Severe pre-eclampsia, premature delivery, risk factors, individual pregravid preparation

Antonina Anatolievna Belinina – Post-graduate student of the Obstetrics and Gynecology Chair.
E-mail: Antonina_belinina@mail.ru.

Svetlana Dmitrievna Yavorskaya – Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior lecturer of the Obstetrics and Gynecology Chair. E-mail: l2001@bk.ru

Olga Alexandrovna Belnitskaya – Candidate of Medicine, Obstetrics and Gynecology Chair, Assistant.

До настоящего времени преэклампсия остается одним из самых тяжелых осложнений беременности, являясь основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных. у 1,57% беременных развиваются её тяжелые формы, при которых досрочное родоразрешение является единственным методом сохранения жизни матери, но ассоциировано с высокими перинатальными потерями и тяжелыми заболеваниями глубоко недоношенных новорожденных [1, 7, 10]. В работах последних лет большое внимание уделяется выявлению факторов риска развития преэклампсии и снижению её неблагоприятных исходов за счёт ранней диагностики, тогда как возможности профилактики тяжелой преэклампсии на прегравидарном этапе изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить эффективность профилактики тяжелой преэклампсии у пациенток с высокого риском ее развития.

Материалы и методы

На первом этапе исследования с целью выявления основных факторов риска осложнения беременности тяжелой преэклампсией нами ретроспективно проведена сравнительная оценка клинических и параклинических характеристик у 118 пациенток, не получавших прегравидарной подготовки и родоразрешенных до 33 недель включительно по поводу тяжелой преэклампсии (основная группа) и 100 женщин, завершивших в срок беременность, не осложненную преэклампсией (контрольная группа).

На втором этапе исследования для выявления эффективности прегравидарной подготовки путем рандомизации на основе выявленных факторов риска осложнения беременности тяжелой преэклампсией нами набрана группа из 90 беременных (группа сравнения), получавших индивидуальную прегравидарную

подготовку и лечение в первой половине беременности. Все беременные, взятые в исследование (основной, контрольной и группы сравнения), были обследованы согласно директивным документам (приказы МЗ РФ № 808 от 2.10.2009 г и № 572 от 1.11.2012 г.). Все женщины, включенные в исследование, дополнительно обследованы на носительство патологических аллелей полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Молекулярно генетическое тестирование ДНК выполнялось методом ПЦР и включало исследование полиморфизма 4 генов: фактора V Лейден FV [Arg506Gln], протромбина FII [20210G/A], метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR [C677/T, Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа SERPINE-I, PAI-I [6754G/5G].

Пациенткам группы сравнения на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности проводилась оценка некоторых показателей гемостаза (АПТВ, уровень фибриногена, РФМК, определение Д-димера, протромбинового времени, тромбинового времени, агрегации тромбоцитов с УИА, агрегации тромбоцитов с АДФ, агрегации тромбоцитов с адреналином). Все эти женщины в течение 2-3 месяцев до наступления беременности и при наступлении беременности до проведения первого пренатального скрининга получали препараты фолиевой кислоты в дозировке 400 мг в сутки. Пациентки с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) (76,67%) курсами по 10-14 дней получали препараты магния (500 мг) и пиридоксина (125 мг), а также антигипертензивный препарат метилдопу в средней суточной дозе 1000 мг (68,89%). Пациенткам с избыточной массой тела (ИМТ более 30 кг/м²) проводилась её коррекция, как с помощью диеты (13,33%), так и на фоне приёма метформина (5,56%). Пациентки с выявлен-

ными на этапе прегравидарной подготовки патологическими аллелями полиморфизмов генов, кодирующих гемостаз и обмен гомоцистеина, а также с отклонениями в лабораторных тестах (гиперкоагуляционный синдром), были консультированы гематологом и получали транскутанные формы НМГ курсами по 21 дню (21,11%), сулодексид в пероральной форме по 500 ЛЕ/день курсами 15-30 дней (27,77%). У пациенток группы сравнения на этапе прегравидарной подготовки в 24,89% случаев были выявлены клинически и эхоскопически хронические эндометриты, по поводу которых они получали препараты ортелии однобокой в течение 5-2 месяцев.

Наступление беременности планировалось при устранении выявленных нарушений. При наступлении беременности (вторичная профилактика тяжелых преэклампсий) все беременные группы сравнения получали препараты прогестерона в удобной для них форме. В зависимости от наличия фоновой соматической патологии беременные получали препараты магния (76,67%), гипотензивную терапию (68,89%), комбинированные растительные препараты с экстрактом розмарина, любистока и золототысячелистника, благоприятные для функции почек и мочевыводящих путей (18,89%), продолжали придерживаться диеты (13,33%). Пациентки с высоким риском развития тромбофилических состояний (27,77%) во время беременности продолжали наблюдаться гематологом и получали по поводу тромбозами терапию фраксипарином курсами по 5-10 дней в разовой дозе от 0,3 до 0,6 мл, а также ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут курсами до 30 дней (12,22%) по поводу гиперагрегационного синдрома. Длительность применения и дозу препарата подбирали в зависимости от массы тела, клинической картины и темпа нормализации показателей системы гемостаза. Четверти пациенток дополнительно были проведены сеансы плазмафереза. В 5 случаях (5,56%), при стойких изменениях в коагулограмме, лечение продолжалось на протяжении почти всей беременности. В зависимости от характера трудовой деятельности (работа во вредных условиях и/или выраженные психоэмоциональные нагрузки) пациентки группы сравнения освобождались от работы на протяжении первых 10-12 недель (58,89%).

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы SigmaPlot. Оценка достоверности различий между показателями в двух выбор-

ках проводилась на основании критерия χ^2 . С целью оценки влияния различных факторов на частоту развития преэклампсии вычислялось отношение шансов (ОШ). Для отношения шансов рассчитывался 95% доверительный интервал. Достоверными ($p < 0,05$) признавались значения, если нижняя граница доверительного интервала была больше 1. Остальные результаты представлены в виде количественных величин и в виде процентов (%) к группе.

Полученные результаты. На первом этапе проведен сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик пациенток с тяжелой преэклампсией, родоразрешенных до 33 недель включительно (основная группа) и беременных без проявлений преэклампсии, родоразрешенных в срок (контрольная группа). На основе сравнительного анализа и статистической обработки результатов выявлены значимые факторы риска осложнения беременности тяжелой преэклампсией (Таблица 1).

На втором этапе нашего исследования проведено сопоставление частоты установленных факторов риска развития тяжелой преэклампсии у пациенток основной группы и группы сравнения, набранной по принципу «случай-контроль», женщинам которой проводилась первичная и вторичная профилактика преэклампсии (Таблица 2).

Среднее количество факторов риска, приходящихся на одну пациентку, в основной группе было 2,64 фактора и в группе сравнения – 2,78. Течение беременности в первом триместре у пациенток в основной группе осложнилось угрозой прерывания беременности не значительно чаще, чем в группе сравнения (38,14% и 28,89%; $p = 0,34$), но во втором триместре это различие стало значимым (28,81% и 13,33%; $p = 0,003$). Анемия в обеих группах (25,4% и 26,67%; $p = 0,98$) выявлялась с одинаковой частотой. Во второй половине беременности у пациенток основной группы значительно чаще наблюдалась патологическая прибавка массы тела (47,46% и 18,89%; $p \leq 0,001$). Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока в сроки 11-14 недель продемонстрировала идентичную частоту нарушений 1А в группах сравнения (12,08% и 10%). Во II триместре (18-21 неделя) нарушения кровотоков у беременных в основной группе регистрировались значительно чаще, чем в группе сравнения (33,90% и 17,65%; $p \leq 0,001$). Следует отметить, что в группе сравнения регистрировались нарушения только маточно-плацентарного

Таблица 1

Отношения шансов и доверительный интервал для факторов, повышающих вероятность развития тяжелой преэклампсии

Факторы риска (в порядке их значимости)	ОШ	95% ДИ	P
1. Наличие ПЭ в анамнезе	15,7	5,67-43,72	p≤0,001
2. Хронический пиелонефрит	12,51	2,88-54,41	p≤0,001
3. Хроническая артериальная гипертензия	6,36	3,25-12,42	p≤0,001
4. Носительство комбинаций патологических аллелей генов, кодирующих гемостаз и обмен гомоцистеина (гомозиготные варианты)	5,81	1,93-17,44	p=0,001
5. Ожирение (ИМТ>30 кг/мІ)	4,6	1,68-12,61	p=0,003
6. Наследственная отягощенность по ХАГ	3,97	2,2-7,16	p≤0,001
7. Возраст старше 31 года	2,6	1,36-4,95	p=0,005
8. Незарегистрированный брак	2,3	1,21-4,25	p=0,02

Таблица 2

Частота выявления факторов риска развития тяжелой преэклампсии у беременных основной группы и группы сравнения

Факторы риска	Основная группа n=118		Группа контроля n=90		P
	Абс.	%	Абс.	%	
1. Наличие ПЭ в анамнезе	34	65,38	13	30,23	p≤0,001
2. Хронический пиелонефрит	24	20,31	17	18,89	p=0,97
3. ХАГ	60	50,85	69	76,67	p≤0,001
4. Носительство комбинаций патологических аллелей генов, кодирующих гемостаз и обмен гомоцистеина (гомозиготные варианты)	25	21,19	26	28,89	p=0,44
5. Ожирение (ИМТ>30 кг/мІ)	23	19,49	12	13,33	p=0,5
6. Наследственная отягощенность по ХАГ	64	54,24	64	71,11	p=0,05
7. Возраст старше 31 года	41	34,75	26	28,89	p=0,67
8. Незарегистрированный брак	41	34,75	24	26,67	p=0,46

кровотока ІА степени, тогда как у пациенток, не получавших прегравидарной подготовки, сочетанное нарушение МПК и ППК выявлялось в 9,32%, и нарушение ППК ІВ степени – в 5,93% случаев. В основной группе средний срок манифестации артериальной гипертензии (САД>140мм рт.ст. и/или ДАД>90 мм рт.ст.), как основного симптома преэклампсии, составил 26,3 нед. В группе сравнения клинические проявления только умеренной преэклампсии отмечены в 58,89% случаев при среднем сроке манифестации артериальной гипертензии 34,8 недель (p=0,05). Перед родоразрешением критическое нарушение ППК в сочетании с нарушенным МПК было выявлено только у беременных основной группы (16,10%). Средний срок родоразрешения в группах составил 31,2±1,7 и 37,2±0,8 недели соответственно (p<0,001). Оперативным путём были родоразрешены все пациентки

основной группы, тогда как получавшие прегравидарную подготовку и профилактику преэклампсии беременные группы сравнения – только в 30% случаев. Показания к досрочному оперативному родоразрешению в основной группе со стороны матери были в 40,68% случаев и со стороны плода – в 59,32% случаев. В группе сравнения показаниями для оперативного родоразрешения были: рубец на матке (33,33%), аномалии родовой деятельности (29,63%), прогрессирующий дистресс плода (14,81%) и сочетанные показания в интересах плода (22,23%). Средний вес новорожденных на момент родоразрешения значительно преобладал у женщин группы сравнения (1258+209,1 г и 3247+97,0 г; p≤0,001). Перинатальная смертность встречалась только в основной группе и представлена 4 случаями РНС (3,4%). Заболеваемость среди живых новорожденных также значительно чаще имела место в

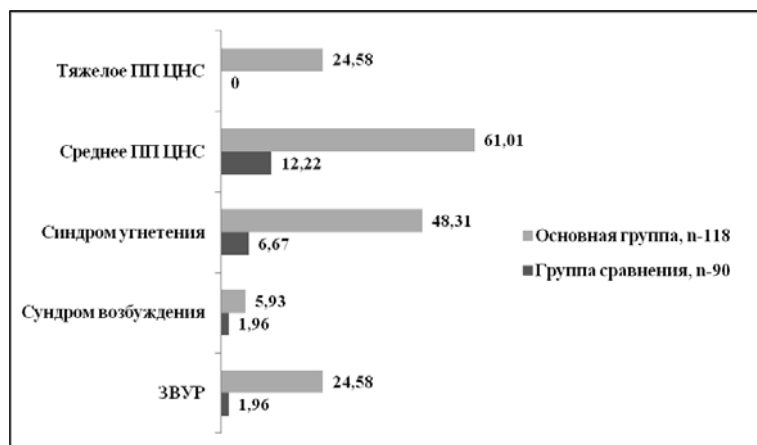


Рис. 1. Степени поражения ЦНС и клинические синдромы новорожденных сравнимых групп

основной группе с тяжелой преэклампсией, чем в группе сравнения, где родильницы получали прегравидарную подготовку (100% и 23,33%; $p < 0,001$). Клиническая характеристика течения раннего неонатального периода у живых новорожденных в сравнимых группах представлена на рис. 1.

Выводы

1. Индивидуальная прегравидарная подготовка пациенток группы высокого риска развития тяжелой преэклампсии позволяет предупредить её развитие в 40% случаев, уменьшить тяжесть её проявления в 60% случаев при снижении частоты оперативных родоразрешений в 3 раза.

2. Прегравидарная подготовка у пациенток группы риска развития тяжелой преэклампсии позволяет избежать перинатальные потери и тяжелые поражения ЦНС у новорожденных.

Список литературы

1. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – С. 608.
2. Бурякова С.И., Фадеева Н.И., Белинина А.А. Особенности экстрагенитальной заболеваемости и маточно-плацентарного кровотока у беременных, досрочно родоразрешенных по поводу преэклампсии и/или задержки роста

плода // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т.5. – С 636-641.

3. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / Долгушина В.Ф., Вереина Н.К. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27-31.

4. Игитова М.Б. Беременность высокого риска (клинико-патогенетические аспекты): диссертация. КГБУ «Краевой справочный и информационный центр». – 2013. – 124с.

5. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода // Гинекология. – 2015. – Т.17. – № 1. – С. 60-64.

6. Макаров И.О., Боровикова Е.А. Питание женщин во время беременности // Вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 90-94.

7. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 136 с.

8. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологической беременности и после родоразрешения // «Проблемы репродукции». – 1/2015. Т. 21. – С.89-97.

9. Падыганова А.В. Факторы риска нарушений углеводного и липидного обменов и некоторые плейотропные эффекты гипотензивной терапии у беременных // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Вып. 1. – С.10.

10. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность, прогнозирование неонатальных осложнений и оптимизация тактики ведения // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 31-35.

11. Alanis M.C., Johnson D.D. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – 199 (3): 262.e1-262.e6.

12. Greer I.A. Low molecular weight heparin for pregnancy complications? / Greer I.A. // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 123. – Suppl. 3. – P. 22-25.